

Hepatit B Virüs Taşıyıcı Anne ve Bebeklerinin İzlemi

Management of Hepatitis B Virus Positive Mothers and Their Babies

AUTHORS/ YAZARLAR

Hüsniye Yücel

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Ankara

Aysu Duyan

Çamurdan

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Sosyal Pediatri Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

ÖZET

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu dünya çapında oldukça yaygın olması nedeni ile çok önemli bir halk sağlığı sorunudur. HBV ile enfekte doğurganlık çağındaki kadınlar bu virüsün yayılımı için çok önemli bir grubu oluştururlar. Gebelerdeki kronik hepatit B prevalansı toplumun geneliyle aynı orandadır. Dünyadaki annelerin yaklaşık %5'i Hepatit B surface antijeni (HBsAg) pozitifdir. HBsAg pozitif anneden doğan bebekler tedavi edilmedikleri zaman %65 ile %90 arasında kronik hepatit B taşıyıcısı olabilmektedirler. Bu bebekler ilerleyen yaşlarında kronik hepatit ve hepatoselüler kanser riskiyle karşı karşıya kalmaktadırlar. Bu riski azaltmak için gebelerin HBsAg açısından taranması, pozitif olanların ileri tetkiklerle izleme alınması ve HBsAg pozitif anneden doğan bebeklere doğumdan hemen sonra Hepatit B aşısı ve Hepatit B immunglobulin (HBIG) yapılması önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Hepatit B, HBsAg pozitif anne, Hepatit B aşıları, Hepatit B immunglobulin

ABSTRACT

Hepatitis B virus (HBV) infection is a crucial public health problem since it is commonly faced worldwide. HBV infected fertile women play a major role in spread of this virus. The prevalence of chronic hepatitis B in pregnant women is equal to that in the overall population. Almost 5% of the women in the world are Hepatitis B surface antigen (HBsAg) positive. The babies born to HBsAg positive mothers are 65 to 90% likely to become chronic hepatitis B carrier when untreated. Such babies are subject to the risks of chronic hepatitis and hepatocellular cancer as they grow up. In order to diminish this risk, it is recommended to screen the pregnant women for HBsAg, monitor the positive individuals by further detailed tests and vaccinate the babies born to HBsAg positive mothers with Hepatitis B vaccine and Hepatitis B Immunoglobulin (HBIG) immediately.

Keywords: Hepatitis B, HBsAg positive mother, Hepatitis B vaccines, Hepatitis B immunoglobulin

Giriş

Hepatit B küresel bir sorundur. Tüm dünyada yaklaşık iki milyar kişinin Hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olduğu ve 257 milyon civarında kişinin bu virüsle kronik olarak enfekte durumda olduğu bilinmektedir. Her yıl yaklaşık 50 milyon yeni olgu tanı almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2015 yılında dünya çapında 887 bin kişi akut veya kronik Hepatit B hastalığı nedeniyle hayatını kaybetmiştir (1-7). Gebelerdeki kronik hepatit B prevalansı genel toplumdaki gibidir, yani dünyadaki tüm annelerin yaklaşık %5'i Hepatit B surface antijeni (HBsAg) pozitifdir; yaşanan bölgedeki endemik duruma göre %0,6'dan %20'yi geçen yüksek oranlara kadar değişik oranlarda görülebilmektedir (8,9). Orta endemik düzeyde olan ülkemizde gebelerde taşıyıcılık oranı farklı çalışmalarda %1,20 ve %4,7 civarında bulunmuştur (10-12). Yüksek endemik bölgelerde en sık perinatal bulaş olmaktadır. Horizontal bulaş da erken çocukluk döneminde olmaktadır. Bu dönemde bulaşma kronik enfeksiyona ve hatta siroz veya hepatoselüler kansere yol açmaktadır. Eğer Hepatit B taşıyıcısı anne Hepatit B e Antijeni (HBeAg) pozitifse ve bebeğe standart aktif ve pasif koruma yapılmamışsa, bebeklerin %70-90'ında 6 ay içinde kronik Hepatit B enfeksiyonu gelişebilmektedir.

Corresponding Author / İletişim için

Uzm. Dr. Hüsniye Yücel

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Ankara

E-mail: husniyeyucel@gmail.com

Date of submission: 28.08.2017 / Date of acceptance: 20.11.2017

Çocuk 1-5 yaş arasında virüsü alırsa %20-30, yetişkinlerin ise %5 inden azında kronik enfeksiyon gelişmektedir (1-5,13-17). Bu yüzden, kronik hastalığı önleme açısından doğum sonrası aktif ve pasif koruma çok önemlidir.

Hepatit B Virüsünün Anneden Bebeğe Geçiş Yolları

HBV, enfekte kan ve vücut sıvılarının deri ya da mukozaya teması ile bulaşır (13,14). HBV kordon kanında, amnion mayi içinde, vajinal salgılarda, anne sütünde ve bebeğin midesinde tespit edilmiştir (8).

Anneden bebeğe HBV geçişi intrauterin dönemde, doğumda veya doğumdan sonraki dönemde olabilmektedir (2,5,8).

Intrauterin dönem: Bu dönemde HBV'nin bulaşma riski düşüktür. Çünkü plasenta bariyer görevi görmektedir. Ancak doğumdan sonraki 30 gün içinde bebekte HBsAg belirlenmesi veya HBV DNA saptanması intrauterin enfeksiyon olarak kabul edilir. Annenin HBeAg pozitif olması, HBsAg titresinin ve HBV DNA düzeyinin yüksek olması, düşük riski ve prematüre doğum riskinin mevcudiyetinin plasental geçişte etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak amniosentez ile HBV geçiş riskinin düşük olduğu görülmektedir (2,3,13,15,18-21).

Intrapartum dönem: Anneden bebeğe HBV geçişi en çok doğum sırasında olmaktadır. Özellikle erken membran rüptürü, prematüre doğum riski, plasentanın erken ayrılması, annenin vaginal sekresyonu ile temas bulaş riskini artırmaktadır (2). Doğum sırasında uterus kasılması anneden bebeğe transfüzyona neden olabileceğinden ve erken membran rüptüründe bebeğin kan ve sekresyonlarla temas etmesi nedeniyle vertikal bulaş riski artmaktadır (8,13). HBV bulaşmasının önlenmesinde doğumun sezaryen ile yapılmasının koruyucu olduğu tartışmalıdır (22-24). Sezaryen ile doğum immünoproflaksinin uygulanabileceği yerlerde rutin olarak önerilmelidir (4,5,7,9,15,18,25-28).

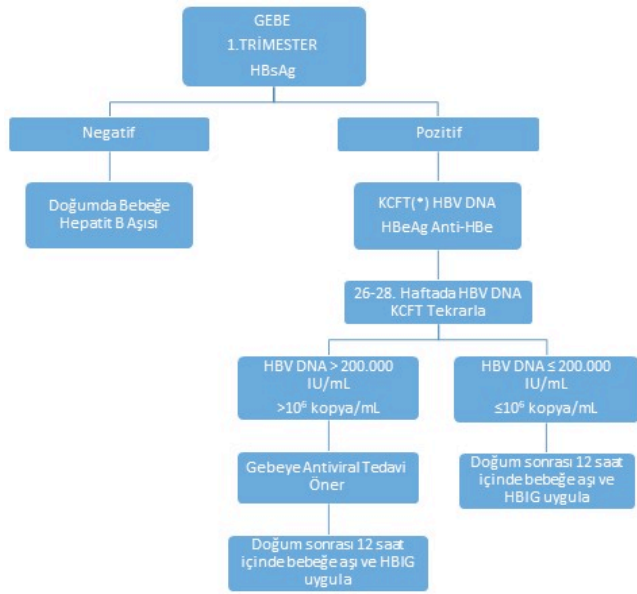
Postpartum dönem: Doğum sonrası bulaşta en çok tartışılan konu emzirmedir. Bu dönemde bulaşma meme başı çatlağı yoluyla veya bebek ile yakın temas sonucu horizontal geçişle olabilmektedir. Çoklu geçiş ihtimali nedeni ile ilk aylarda sadece emzirmenin bulaştan sorumlu tutulması doğru olmaz. Aşılamanın yaygın olmadığı döneme ait yapılan çalışmalarda

anne sütü alan bebeklerle formüle alan bebekler arasında bulaş riski artışı açısından fark görülmemiştir (2,4,18). 2011 de yapılan ve 32 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, immünoproflaksi sonrası emzirilen ve formüle ile beslenen bebekler arasında anti-HBs oluşma hızı açısından fark bulunmamıştır (29). Bu bilgiler ışığında Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve Amerika Enfeksiyon Kontrol Merkezi (CDC) HBsAg pozitif anneden doğan bebeklerin doğumdan sonra aktif ve pasif immünizasyon uygulaması sonrası emzirmenin başlanmasını önermektedir (14,25,30,31). Ancak bu bebeklerde aşı kürünün tamamlanması önemlidir. Kronik Hepatit B olan ve doğum sonrası antiviral tedavi alması gereken anneler için bebeğin anne sütü almasına engel olmayan antiviral tedavi uygulanır. Ancak emzirirken kullanılmayacak antiviral kullanımı gerekirse, anne ile klinisyenin birlikte karar vermesi gerekecektir (32). Tedavide annenin ve bebeğin sağlığı birlikte değerlendirilmelidir.

HBsAg Pozitif Gebenin İzlemi

Hepatit B yayılımını azaltmanın yanında HBsAg pozitif olan kadınların gebelikte tespiti ve takibi, anne için de bir şans olarak görülmelidir. Çünkü HBV ile enfekte olan doğurganlık çağındaki kadınlar, HBV enfeksiyonunun immün toleran veya immün aktif döneminde olabilirler ve viremeleri yüksek olabilir (3,7,14-16). Bu dönemde annenin takibe ve gerekirse tedaviye alınması yakalanmış bir fırsattır. İlk trimesterde mutlaka HBsAg taraması yapılmalıdır (33). HBsAg ve Anti-HBs negatif olması halinde gebeye Hepatit B aşısı uygulanması önerilir (34). HBsAg pozitif saptanırsa HBeAg, anti-HBe, HBV DNA ve karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalıdır. Karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, HBeAg veya HBV DNA pozitif saptanması durumunda Enfeksiyon ve Klinik Mikrobiyoloji veya Gastroenteroloji uzmanının olduğu bir merkezde takibi sağlanmalıdır (34). Gebelikte izlem algoritması şekil 1'de gösterilmiştir. HBV DNA düzeyi anneden bebeğe geçişte önemli bir göstergedir. Gebelikte annedeki HBV DNA düzeyi $<5,5 \text{ Log } 10 \text{ kopya/mL}$ ise immünoproflaksi etkinlik hızı doğum sonrası uygun proflaksi alan bebeklerde %100 olarak bulunmuştur (2). Başka bir çalışmada doğum öncesi HBV DNA $\geq 6 \text{ Log } 10 \text{ kopya/mL}$ ($\geq 200000 \text{ IU/mL}$) ve

HBeAg pozitif olanlarda vertikal geçiş olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bebeğe geçişi önlemek için 26-28. haftalarda viral yüke bakılması, gerekirse üçüncü trimesterde anti viral tedaviye başlanması önerilmektedir (32,33). Annenin HBeAg pozitif olması da vertikal geçişte önemli bir risk faktörüdür. HBeAg pozitif anneden doğan bebeğe immün-proflaksi uygulanmazsa kronik hepatit B gelişme ihtimali %70-90 iken, HBeAg negatif annelerden doğan bebeklerde bu oran %10'un altındadır (2,3,35).



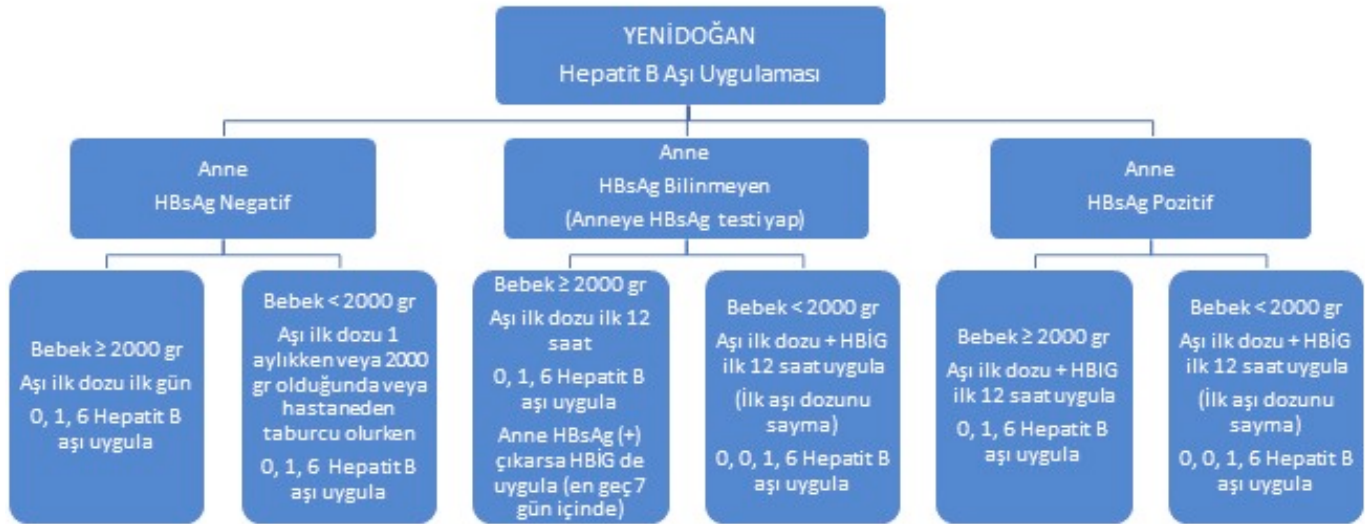
Şekil 1. Gebe izlem algoritması (uptodate Hepatitis B and Pregnancy Aug 2016 ve TCSB Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi 2014'ten uyarlanmıştır)

*KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri

HBsAg Pozitif Anneden Doğan Bebeğin Korunması

DSÖ'nün önerisi ile 1991'de özellikle yüksek endemik ülkelerde, tüm yenidoğanların doğumdan başlanarak 3 doz aşılmasına, 1997 yılında da yine DSÖ'nün önerisi ile HBV endemisitesine bakılmaksızın tüm yenidoğanların aşılmasına geçilmiştir (36). Bu uygulamaların sonucunda vertikal geçiş oranı belirgin olarak azalmıştır. Ülkemizde Hepatit B aşı uygulaması 1998 yılında, yenidoğan döneminde uygulanmak üzere başlamıştır (36).

Anneleri HBsAg negatif olan bebeklere hepatit aşısı bebeğin kilosu değerlendirilerek uygulanır. Bebek doğum ağırlığı 2000 gr ve üzerinde ise aşının genellikle ilk 24 saat içinde uygulanmış olması önerilir. 2000 gr altındaki doğum ağırlıklarında ise bebek 1 aylık olduğunda veya 2000 gr ağırlığa ulaştığında uygulanmalıdır (Şekil 2). Annesi HBsAg taşıyıcı olan bebekler için term veya preterm olmasına bakılmaksızın Hepatit B aşısı ve Hepatit B İmmünglobulini (HBIG) doğumdan hemen sonraki 12 saat içinde uygulanmalıdır. Aşı ve HBIG aynı anda ve ayrı bölgelerden uygulanmalıdır. Daha sonra 2000 gr ve üstünde doğanlarda 1 ve 6. aylarda tekrar dozlar uygulanarak 3 doza tamamlanmalıdır. 2000 gr altında doğanlarda ise aşı 4 doza tamamlanır (37) (Şekil 2). Bu uygulama ile %95 oranda korunma sağlanabilmektedir (38,39). Tayvan'da ve Hong Kong'da yapılan çalışmalarda sadece Hepatit B aşısının



Şekil 2. Hepatit B aşı uygulama algoritması (Uptodate Hepatitis B and Pregnancy Aug 2016 ve Schillie, Sarah, et al. "Update: shortened interval for postvaccination serologic testing of infants born to hepatitis B-infected mothers." MMWR Morb Mortal Wkly Rep 64.39 (2015): 1118-20. uyarlanmıştır)

koruyuculuğunun %75-80 civarında olduğu (40,41), Tayland'da yapılan bir başka çalışmada ise HBIG yapılmadan, tek başına aşının koruyuculuğunun, HBIG ve aşının birlikte uygulanması ile benzer sonuçları olduğu bildirilmiştir (42). Ancak, aynı ülkede daha sonra yapılan bir çalışmada ise HBIG yapılmadan tek başına aşı ile koruma yapılan HBsAg pozitif anne bebeklerinde, koruyuculuk %82-87 olarak bulunmuştur (43). Bu nedenle taşıyıcı annelerin bebeklerine hem hepatit B aşısı hem de HBIG uygulamasının birlikte yapılması önerilmektedir. Hepatit B aşısının anne HBsAg durumuna göre uygulaması Şekil 2'de gösterilmiştir.

Rutin uygulamada, taşıyıcı olmayan annelerin bebeklerinde aşının tutup tutmamasına bakılmazken, taşıyıcı anne bebeklerine son aşı dozundan en erken 1 ay sonra HBsAg ve anti-HBs titresi bakılması önerilmektedir (37). Anti-HBs düzeyi 10 IU/mL altında saptanırsa bir kür aşı (0, 1, 6. aylarda) daha uygulanmalıdır.

Sonuç

Aşı ile korunabilen bir hastalık olan Hepatit B ile mücadelede perinatal geçişi önlemek çok önemli bir basamaktır. Bu hem aile sağlığı hem de halk sağlığı ölçütlerini iyileştirmek açısından çok önemlidir. Bu nedenle tüm gebelerin Hepatit B açısından ilk trimesterde taranması, pozitif saptanan gebelerde ileri tetkiklerin yapılması ve tetkiklerde yükseklik saptanan gebelerde 26-28 haftada testlerin tekrar edilmesi önerilmektedir. HBV DNA sonucuna göre antiviral tedavi planı yapılmalıdır. Doğumdan sonra da bebeğe ilk 12 saat içinde aşı ve HBIG uygulanmalı ve bebek 2000 gr üstünde ise 3 doz (0, 1, 6), 2000 gr altında ise 4 doz (0, 0, 1, 6) aşı yapılmalıdır. Son aşı dozundan 1 ay sonra HBsAg ve anti-HBs titresine bakılmalı ve anti-HBs titresi 10 IU/mL altında olan bebeklere Hepatit B aşısı 1 kür daha uygulanmalıdır. HBs Ag pozitif ve Anti HBs titresi negatif saptanan bebeklerin ise kronik hepatit B enfeksiyonu açısından hızla bir pediatrik enfeksiyon kliniğinde takibe girmesi sağlanmalıdır.

Kaynaklar

1. World Health Organization [Internet]. Hepatitis B [cited 2017 Agu 07]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
2. Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, Zou HB, Liang XF, Li J, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2012;10(5):452-9.
3. Borgia G, Carleo MA, Gaeta GB, Gentile I. Hepatitis B in pregnancy. *World Journal of Gastroenterology* 2012;18(34):4677.
4. Bzowej NH. Optimal management of the hepatitis B patient who desires pregnancy or is pregnant. *Current Hepatitis Reports* 2012;11(2):82-9.
5. Giles ML, Visvanathan K, Lewin SR, Sasadeusz J. Chronic hepatitis B infection and pregnancy. *Obstetrical & Gynecological Survey* 2012;67(1):37-44.
6. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2012;57(1):167-85.
7. Yogeswaran K, Fung SK. Chronic hepatitis B in pregnancy: unique challenges and opportunities. *The Korean Journal of Hepatology* 2011;17(1):1.
8. Petrova M, Kamburov V. Breastfeeding and chronic HBV infection: clinical and social implications. *World Journal of Gastroenterology* 2010;16(40):5042.
9. Petersen J. HBV treatment and pregnancy. *Journal of Hepatology* 2011;55(6):1171-3.
10. Coşkun EI, Dinçgez B, Koyucu RG, Ayanoğlu YT, Ender Yumru A. Gebelerde HBSAg, Anti-HBS ve Anti-HCV sıklığı. *Perinatal Journal* 2011;19(2):71-5.
11. Karaca Ç, Karaca N, Taner U, Demir K, Kaymakoglu S, Beşışık F, et al. Gebe popülasyonunda hepatit B, C,

- D virus infeksiyonu sıklığı ve hepatit C virusunun perinatal yolla geçiş oranı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2003;2(3):122-4.
12. Polat S, Camurdan A, Aksakal N, Agladioglu S, Beyazova U, Sahin F, et al. Evaluation of perinatal and intrafamilial hepatitis B prevention programmes in a well child clinic: 9-year follow-up study in Turkey. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2011;105(4):220-5.
 13. Tran TT. Hepatitis B and pregnancy. *Current Hepatitis Reports* 2009;8(3):91-5.
 14. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. *MMWR* 2005;54(16):1-32.
 15. Degli Esposti S, Shah D. Hepatitis B in pregnancy: challenges and treatment. *Gastroenterology Clinics of North America* 2011;40(2):355-72.
 16. Tran TT. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2009;76(suppl 3):S25-9.
 17. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee W-C. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *New England Journal of Medicine* 1975;292(15):771-4.
 18. Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver International* 2009;29(suppl 1):133-9.
 19. Lin HH, Lee TY, Chen DS, Sung JL, Ohto H, Etoh T, et al. Transplacental leakage of HBeAg-positive maternal blood as the most likely route in causing intrauterine infection with hepatitis B virus. *The Journal of Pediatrics* 1987;111(6):877-81.
 20. López M, Coll O. Chronic viral infections and invasive procedures: risk of vertical transmission and current recommendations. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2010;28(1):1-8.
 21. Ohto H, Tohyama H, Lin HH, Kawana T, Etoh T. Intrauterine transmission of hepatitis B virus is closely related to placental leakage. *Journal of Medical Virology* 1987;21(1):1-6.
 22. Wang J, Zhu Q, Zhang X. Effect of delivery mode on maternal-infant transmission of hepatitis B virus by immunoprophylaxis. *Chinese Medical Journal* 2002;115(10):1510-2.
 23. Yang J, Zeng XM, Men YL, Zhao LS. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus—a systematic review. *Virology* 2008;5(1):100.
 24. Chang MS, Gavini S, Andrade PC, McNabb-Baltar J. Caesarean section to prevent transmission of hepatitis B: a meta-analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014;28(8):439-44.
 25. Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS, Medicine SfM-F. # 38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(1):6-14.
 26. Tran TT. Hepatitis B in pregnancy. *Clinical Infectious Diseases* 2016;62(suppl 4):S314-7.
 27. Han GR, Xu CL, Zhao W, Yang YF. Management of chronic hepatitis B in pregnancy. *World Journal of Gastroenterology* 2012;18(33):4517.
 28. Rapti IN, Hadziyannis SJ. Treatment of special populations with chronic hepatitis B infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5(3):323-39.
 29. Zheng Y, Lu Y, Ye Q, Xia Y, Zhou Y, Yao Q, et al. Should chronic hepatitis B mothers breastfeed? a meta analysis. *BMC Public Health* 2011;11(1):502.
 30. Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, Naylor AJ, O'Hare D, Schanler RJ, et al. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005;115(2):496-506.
 31. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. *Red Book*. 30th ed. IL:AAP Publications; 2015. 1022 p.
 32. Aktuğ-Demir N, Asan A, Ayaz C, Çelen MK, Köse Ş,

- Kuruüzüm Z, et al. Gebelikte kronik hepatit B yönetimi. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu uzlaşma raporu. *Klinik Dergisi* 2013;26(2):12-9.
33. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63(1):261-83.
34. Sağlık Bakanlığı [internet]. Doğum öncesi bakım yönetim rehberi 2014 [cited 2016 Dec 9]. Available from: <http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/dogum-onubakim.pdf>
35. Wen WH, Chang MH, Zhao LL, Ni YH, Hsu HY, Wu JF, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention. *Journal of Hepatology* 2013;59(1):24-30.
36. Viral Hepatitle Savaşım Derneği [internet]. Hepatit B aşılması, dünyadaki ve ülkemizdeki durum [cited 2016 Dec 15]. Available from: http://www.anadoluisagligi.com/img/file_1196.pdf
37. Schillie S, Murphy TV, Fenlon N, Ko S, Ward JW. Update: shortened interval for postvaccination serologic testing of infants born to hepatitis B-infected mothers. *MMWR* 2015;64(39):1118-20.
38. Stevens CE, Toy PT, Tong MJ, Taylor PE, Vyas GN, Nair PV, et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States: prevention by passive-active immunization. *JAMA* 1985;253(12):1740-5.
39. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2006;332(7537):328-36.
40. Beasley RP, George CYL, Roan CH, Hwang LY, Lan CC, Huang FY, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983;322(8359):1099-102.
41. Wong V, Ip HN, Reesink HW, Lelie PN, Reerink-Brongers EE, Yeung CY, et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HbeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. *Lancet* 1984;323(8383):921-6.
42. Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpunlert W, Chumdermpadetsuk S, Sentrakul P, Safary A. Protective efficacy of a recombinant DNA Hepatitis B vaccine in neonates of HBe Antigen-positive mothers. *JAMA* 1989;261(22):3278-81.
43. Lolekha S, Warachit B, Hirunyachote A, Bowonkiritakachorn P, West DJ, Poerschke G. Protective efficacy of hepatitis B vaccine without HBIG in infants of HBeAg-positive carrier mothers in Thailand. *Vaccine* 2002;20(31):3739-43.